



12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 80102042.1

51 Int. Cl.³: C 07 D 233/88, C 07 D 233/72,
C 07 C 127/19, C 07 C 125/067,
A 61 K 31/415

22 Anmeldetag 16.04.80

30 Prioritat 24.04.79 CH 3837/79

71 Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
Aktiengesellschaft, CH-4002 Basel (CH)

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 29.10.80
Patentblatt 80/22

72 Erfinder: Link, Helmut, Dr., Dammerkirchstrasse 70,
CH-4056 Basel (CH)

84 Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU
NL SE

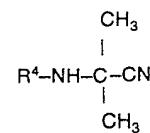
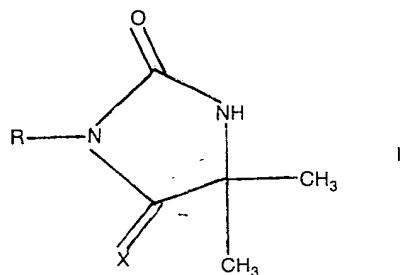
74 Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al, Patentanwälte Dr.
Franz Lederer Reiner F. Meyer Lucile-Grahn-Strasse 22,
D-8000 München 80 (DE)

54 Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten sowie in diesem Verfahren verwendbare Ausgangsprodukte.

57 Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten
der allgemeinen Formel

darstellt, wobei R¹ Halogen oder CF₃, R² Wasserstoff, Halogen
oder CF₃ und R³ Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der
allgemeinen Formel

R-NH-R⁴
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

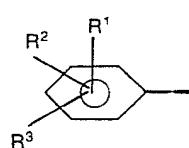


II

III

EP 0017976 A2

worin X Imino oder Sauerstoff und R substituiertes Phenyl
der Formel



wobei in den Formeln II und III das eine R⁴ Wasserstoff und
das andere R⁴ eine COOR⁵ Gruppe bedeutet, worin R⁵
gegebenenfalls substituiertes Phenyl darstellt, und R das-
selbe wie oben bedeutet,
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

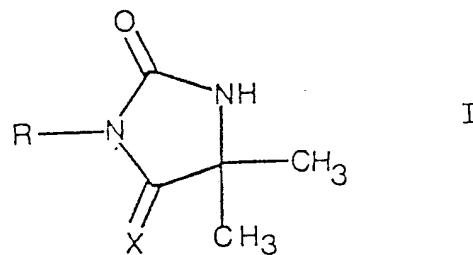
0017976

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz

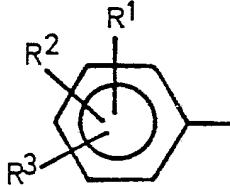
RAN 4471/9

Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten
sowie in diesem Verfahren verwendbare Ausgangsprodukte

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Imidazolidin-derivaten der allgemeinen Formel



worin X Imino oder Sauerstoff und R substituiertes Phenyl der Formel



5 darstellt, wobei R^1 Halogen oder CF_3 , R^2 Wasserstoff, Halogen oder CF_3 und R^3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet.

10 Die Halogenatome, wie sie als R^1-R^3 vorliegen können, sind vorzugsweise Fluor oder Chlor und können im übrigen gleich oder verschieden sein. Die Substituenten R^1-R^3 befinden sich vorzugsweise in meta- und/oder para-Stellung.

15 Bevorzugte Beispiele von R-Gruppen sind 3-Trifluor-methyl-4-fluor-phenyl, 3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl, 3-Trifluormethyl-phenyl, 3-Chlor-4-fluor-phenyl oder 3,5-Dichlor-4-fluor-phenyl sowie 3,4-Dichlor-phenyl.

20 Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhältlichen Produkte der Formel I besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und können dementsprechend als Arzneimittel Verwendung finden. Beispielsweise zeichnen sie sich durch antiandrogene Wirkung aus und können demgemäß z.B. zur Behandlung von Krankheiten, die mit einer erhöhten androgenen Aktivität in Verbindung stehen, wie z.B. Akne, Seborrhoe, Hirsutismus und Prostata-adenom verwendet werden. Besonders bevorzugte, antiandrogen wirksame Verbindungen der Formel I sind diejenigen, in denen X Sauerstoff darstellt (vgl. die nachstehende Formel Ib); wie z.B. das besonders bevorzugte 3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin. Diejenigen Imidazolidinderivate der Formel I, in denen R z.B. 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl, 3-Tri-fluormethyl-4-chlor-phenyl, 3-Trifluormethyl-phenyl oder 3-Chlor-4-fluor-phenyl bedeutet, sind schistosomicid wirksam und können somit zur Therapie und Verhütung der Bilharziose eingesetzt werden. Ganz besonders bevorzugt wegen ihrer starken schistosomiciden Wirkung sind 3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin und 1-(3-Trifluor-

methyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon.

5 Die antiandrogene Wirkung wurde durch Bestimmung der Gewichtsabnahme der ventralen Prostata und der Samenblase von männlichen sterilisierten Ratten ermittelt.

10 Die schistosomicide Wirkung wurde ermittelt durch Vergleich des prozentualen Anteils lebender und toter Wurmpaare in den Gefäßen der Leber sowohl bei mit 15 Cercarien von Schistosoma mansoni infizierten, behandelten Mäusen als auch bei infizierten aber unbehandelten Kontrolltieren. Die Bestimmung der VD_{50} (Vermicide Dosis 50%: Dosis, die 50% der Wurmpaare abtötet) erfolgte nach der 15 Probitmethode.

20 Die erfindungsgemäss erhältlichen Produkte können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie in Mischung mit einem für die 25 enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen Trägermaterial, wie Gelatine, Milchzucker, Stärke, Gummi arabicum, Magnesiumstearat, Talcum, pflanzliche Oele, Polyalkylenglykole, Vaseline u.dgl. mehr enthalten. Die Präparate können in 30 fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Sie können Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten. Auch andere therapeutisch wirksame Stoffe können beige- 35 mischt sein.

Zweckmässige pharmazeutische Dosierungsformen enthalten etwa 10-500 mg einer Verbindung der Formel I.

35

Die Dosierung wird entsprechend den individuellen Erfordernissen gewählt. Zum Beispiel können diese Verbindungen in Dosierungen von etwa 0,1 mg/kg bis etwa 50 mg/kg pro Tag

p.o., verabreicht werden.

Als antiandrogene Mittel verwendbare Dosierungsformen enthalten zweckmässig etwa 10-500 mg, vorzugsweise etwa 5 100 mg Wirkstoff. Die Dosierung ist beispielsweise etwa 0,1 mg/kg bis etwa 10 mg/kg pro Tag p.o., vorzugsweise etwa 1 mg/kg pro Tag p.o. Zweckmässigerweise wird diese Dosis in Anpassung an den Zustand des Patienten etwa 3-8 Monate täglich verabreicht.

10

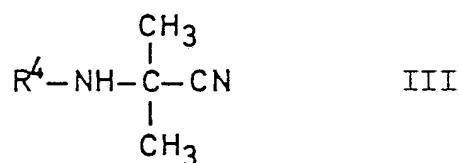
Als schistosomicide Mittel verwendbare Dosierungsformen enthalten zweckmässig etwa 100-500 mg, vorzugsweise etwa 15 250 mg Wirkstoff. Die Dosierung ist beispielsweise etwa 5 mg/kg bis etwa 50 mg/kg pro Tag p.o., vorzugsweise 25 mg/kg p.o. pro Tag. Diese Menge kann in einer einzelnen Dosierung oder in mehreren unterteilten Dosierungen verabreicht werden, je nach Bedürfnis des Patienten und Vorschrift des Fachmannes. Zweckmässigerweise wird diese Dosis 20 in Anpassung an den Zustand des Patienten an einem oder an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

25

R-NH-R⁴ II

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

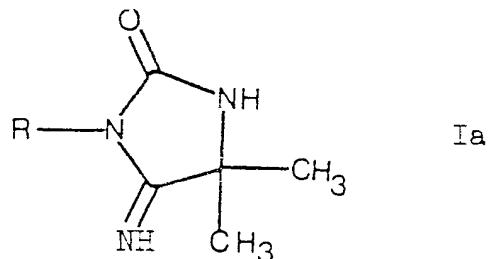
30



35

wobei in den Formeln II und III das eine R⁴ Wasserstoff und das andere R⁴ eine COOR⁵ Gruppe bedeutet, worin R⁵ gegebenenfalls substituiertes Phenyl darstellt und R dasselbe wie oben bedeutet, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

5

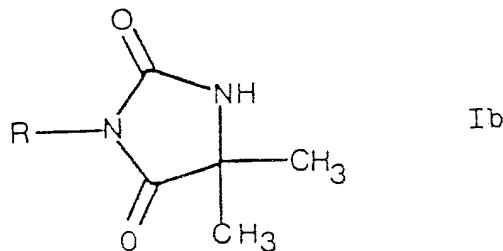


Ia

10

worin R dasselbe wie oben bedeutet,
umsetzt und erwünschtenfalls die letztere Verbindung zu
einer Hydantoinverbindung der allgemeinen Formel

15



Ib

20

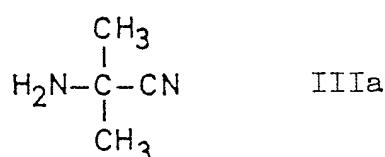
worin R dasselbe wie oben bedeutet,
hydrolysiert.

25



30

worin R und R^5 dasselbe wie oben bedeuten,
mit einer Verbindung der Formel III mit $R^4 = H$, also mit
der Verbindung



IIIa

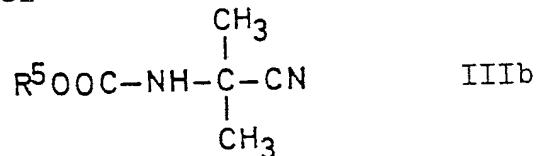
35

(α -Amino-isobutyro-nitril)

oder nach einer zweiter Variante eine Verbindung II mit
 $R^4 = H$, also eine Verbindung der Formel



worin R dasselbe wie oben bedeutet,
mit einer Verbindung III mit $R^4 = COOR^5$, also eine Ver-
5 bindung der Formel



10 worin R^5 dasselbe wie oben bedeutet,
umsetzen.

Die Umsetzung nach den beiden Varianten erfolgt zweck-
mässig in Lösung, wobei als Lösungsmittel z.B. folgende in
15 Betracht kommen: Alkohole, wie niedere Alkanole, vorzugs-
weise sekundäre, wie insbesondere Isopropanol; Aether, wie
beispielsweise Tetrahydrofuran; Säureamide, wie Dimethyl-
formamid. Die Umsetzung erfolgt ferner zweckmässig in
Gegenwart einer Base, wie Natriumbicarbonat oder Triäthyl-
20 amin, wobei zweckmässig äquivalente Mengen an Base wie
auch an Reaktionspartnern (IIa und IIIa bzw. IIb und IIIb)
eingesetzt werden. Die Reaktion wird zweckmässig bei unge-
fähr Raumtemperatur durchgeführt. Doch kommen auch tiefere
oder höhere Temperaturen, z.B. bis zu den Siedetempera-
25 turen der Lösungen, in Frage.

Die gegebenenfalls erwünschte Umwandlung einer Ver-
bindung Ia in eine Hydantoinverbindung Ib kann mittels
Hydrolyse, zweckmässig saurer Hydrolyse, z.B. mit Mineral-
30 säuren, wie Salzsäure, bei Temperaturen zwischen Raum-
temperatur und der Siedetemperatur der Reaktionslösung
durchgeführt werden.

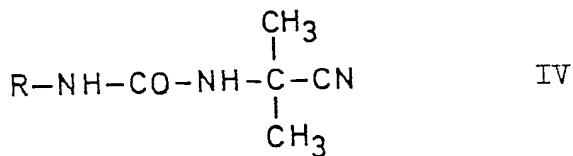
Die als Ausgangssubstanzen eingesetzten Verbindungen
35 IIa, IIb, IIIa und IIIb können, soweit sie nicht bekannt
sind, nach an sich bekannten Methoden gewonnen werden. So
können die Verbindungen IIa durch Umsetzung eines Amins

R-NH₂ (IIb) mit einem Chlorameisenphenylester Cl-COO-R⁵ erhalten werden und die Verbindungen IIIb durch Umsetzung eines solchen Esters (Cl-COO-R⁵) mit α -Amino-isobutyronitril (IIIa).

5

Bei der erfindungsgemäßen Umsetzung einer Verbindung II mit einer Verbindung III können in bestimmten Fällen, wie z.B. bei Verwendung von p-Nitrophenyl als R⁵-Rest, noch nicht cyclische Verbindungen der Formel

10



15

worin R dasselbe wie oben bedeutet, auftreten und erwünschtenfalls isoliert werden. Diese Verbindungen bilden ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Sie cyclisieren unter den zu ihrer Bildung führenden Reaktionsbedingungen oder in Form einer Schmelze leicht zu den 20 Verbindungen Ia.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

25

30

35

Beispiel 1

a) Zu einer Lösung von 4,4 g (14,7 mMol) 3-Trifluor-methyl-4-fluor-phenylcarbamidsäure-phenylester in 20 ml Isopropanol werden 1,28 g (15,2 mMol) α -Aminoisobutyronitril und 1,28 g (15,2 mMol) Natriumbicarbonat gegeben. Nach 18-stündigem Rühren wird die Suspension mit 100 ml Aether verdünnt, filtriert und eingedampft. Das Produkt wird in 200 ml Aether gelöst, die Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und mit 200 ml 0,1n Salzsäure extrahiert. Die salzaure Lösung wird unter Eiskühlung mit Natriumbicarbonat alkalisch (pH 8) gestellt und mit Aether extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen der ätherischen Lösung wird das Produkt aus Aether/Petroläther kristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 40° unter stark verminderter Druck 1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon vom Smp. 134-135 $^\circ$.

20 b) Das erhaltene 5-Imino-2-imidazolidinon kann wie folgt zum entsprechenden Hydantoin hydrolysiert werden:

Eine Suspension von 0,72 g (2,5 mMol) 1-(3-Trifluor-methyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon in 10 ml 3n Salzsäure wird 4 Stunden bei 60° gerührt. Dabei löst sich das Edukt auf und das Produkt fällt allmählich aus. Nach dem Abkühlen wird es mit Methylenechlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Durch Zugabe von Petroläther wird das Produkt ausgefällt und anschliessend aus Aether/Petroläther umkristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 50° unter stark verminderter Druck 3-(3-Trifluormethyl-4-fluorphenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin vom Smp. 111-112 $^\circ$.

35 c) Der als Ausgangsstoff verwendete Carbamidsäureester kann wie folgt erhalten werden:

Zu einer Lösung von 35,8 g (0,2 Mol) 5-Amino-2-fluorbenzotrifluorid in 300 ml abs. Tetrahydrofuran werden 16,8 g (0,2 Mol) Natriumbicarbonat gegeben. Unter Röhren werden 31,3 g (0,2 Mol) Chlorameisensäurephenylester gelöst in 5 100 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft, wobei die Temperatur zwischen 20 und 30° gehalten wird. Nach einer halben Stunde werden 350 ml Methylenchlorid zugefügt. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird aus Petroläther kristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 35° unter stark vermindertem Druck 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl-carbamidsäure-phenylester vom Smp. 115-116°.

Beispiel 2

15

a) Zu 15 ml Isopropanol werden 2,65 g (10 mMol) 3-Chlor-4-fluor-phenylcarbamidsäure-phenylester, 840 mg (10 mMol) Natriumbicarbonat und 840 mg (10 mMol) α -Aminoisobutyronitril gegeben. Nach 36-stündigem Röhren bei Raumtemperatur wird eingeengt, der Rückstand in 50 ml Aether aufgenommen, zuerst mit 20 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen. Die ätherische Lösung wird mit 130 ml 0,1n Salzsäure und Wasser extrahiert. Die wässrige Lösung wird unter Eiskühlung mit Natriumbicarbonat alkalisch (pH 8) gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen des Extraktes wird das verbleibende Produkt aus Aether/Petroläther kristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 50° unter stark vermindertem Druck 1-(3-Chlor-4-fluor-30 phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon vom Smp. 135-136°.

b) Das erhaltene 5-Imino-2-imidazolidinon kann in Analogie zu Beispiel 1b mit 1n HCl unter Röhren bei Raumtemperatur während 3 Tagen zum entsprechenden Hydantoin [3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin, Smp. 165-166°) hydrolysiert werden.

c) Der als Ausgangsstoff verwendete Carbamidsäureester kann wie folgt erhalten werden:

Eine Lösung von 7,25 g (50 mMol) 3-Chlor-4-fluoranilin
5 in 90 ml abs. Tetrahydrofuran wird mit 4,2 g (50 mMol) Natriumbicarbonat und 7,8 g (50 mMol) Chlorameisensäure-phenylester versetzt und 1/2 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird die Lösung nach Zugabe von 300 ml Methylenchlorid und 80 ml Wasser geschüttelt und die organische Phase abgetrennt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die Lösung eingedampft und das verbleibende Produkt zweimal aus Aether/Petroläther kristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 40° unter stark verminderter Druck 3-Chlor-4-fluor-phenylcarbamidsäure-phenylester vom Smp.
10 111-112°.
15 111-112°.

Beispiel 3

a) In 15 ml abs. Tetrahydrofuran werden 2,82 g (10 mMol) 3,4-Dichlor-phenylcarbamidsäure-phenylester gelöst. 0,84 g (10 mMol) Natriumbicarbonat und 0,84 g (10 mMol) α -Amino-isobutyronitril werden zugefügt und das Gemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 30 ml Wasser und 20 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung wird mit 170 ml Aether extrahiert. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen und mit 100 ml (10 mMol) 0,1n Salzsäure und Wasser ausgezogen. Die wässrige Lösung wird unter Eiskühlung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung alkalisch (pH 8) gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der organischen Lösung über Natriumsulfat und Eindampfen wird das verbleibende Produkt aus Methylenchlorid/Petroläther kristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 50° unter stark verminderter Druck 1-(3,4-Dichlor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon vom Smp. 205-206°.
20
25
30
35

b) Das erhaltene 5-Imino-2-imidazolidinon kann in Analogie zu Beispiel 1b mit 1n HCl unter Rühren bei Raumtemperatur während 2 Tagen zum entsprechenden Hydantoin [3-(3,4-Dichlor-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin, Smp. 196-197°] hydrolysiert werden.

Beispiel 4

a) 3,44 g (10 mMol) 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenylcarbamidsäure-4'-nitrophenylester, 50 ml Isopropanol und 0,84 g (10 mMol) α-Aminoisobutyronitril werden zusammengegeben. Nach 10-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die entstandene gelbe Lösung eingeengt und das verbleibende Produkt mit 200 ml Aether aufgenommen. Die Lösung wird mit 160 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Dabei kristallisiert das Produkt aus. Nach Trocknen bei 50° unter stark vermindertem Druck erhält man N-(2-Cyano-2-methyläthyl)-N'-(4-fluor-3-(trifluormethyl)phenyl)-harnstoff vom Smp. 132-133°. Vgl. Formel IV.

Eine Lösung von 145 mg (0,5 mMol) des so erhaltenen N-(2-Cyano-2-methyläthyl)-N'-(4-fluor-3-(trifluormethyl)phenyl)-harnstoff wird 8 Stunden gerührt und eingedampft. Das Produkt wird aus Aether/n-Pantan kristallisiert. Man erhält 1-(3-Trifluormethyl-4-fluorphenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon vom Smp. 132-135°.

b) Der als Ausgangsstoff eingesetzte Carbamidsäureester kann wie folgt erhalten werden:

Zu einer Lösung von 1,79 g (10 mMol) 5-Amino-2-fluorbenzotrifluorid in 30 ml abs. Tetrahydrofuran werden 2,01 g (10 mMol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und 0,84 g (10 mMol) Natriumbicarbonat gegeben. Nach 1/2 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch filtriert, das Nutschgut mit Aether gewaschen und Filtrat und Waschlösung zusammen eingeengt. Das Produkt wird zweimal aus Aether/

Petroläther kristallisiert. Nach Trocknen bei 50° unter stark vermindertem Druck erhält man 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenylcarbamidsäure-4'-nitrophenylester vom Smp. 129-133°.

5

Beispiel 5

a) Eine Lösung von 179 mg (1 mMol) 5-Amino-2-fluorbenzotrifluorid in 3 ml Isopropanol wird mit 84 mg (1 mMol) 10 Natriumbicarbonat und 204 mg (1 mMol) (1-Cyan-1-methyl-äthyl)carbamidsäure-phenylester versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Aether wird die Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und mit 12 ml 0,1n Salzsäure extrahiert. Die salzsaure Lösung wird unter Eiskühlung mit Natriumbicarbonat wieder alkalisch gestellt (pH 8) und mit Methylchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen der Lösung wird das Produkt aus Aether/Petroläther kristallisiert. Man erhält 1-(3-Trifluormethyl-20 4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon vom Smp. 134-135°.

b) Der als Ausgangsstoff eingesetzte Carbamidsäureester kann wie folgt erhalten werden:

25

In einer Lösung von 840 mg (10 mMol) α -Aminoisobutyronitril in 10 ml abs. Tetrahydrofuran werden 840 mg (10 mMol) Natriumbicarbonat suspendiert. 1,56 g (10 mMol) Chlorameisensäurephenylester werden unter Rühren zugeropft, wobei die Temperatur zwischen 20 und 30° gehalten wird. Nach weiteren 6 Stunden wirdfiltriert, das Nutschgut mit Aether ausgewaschen, Filtrat und Waschlösung eingedampft und das Produkt aus Aceton/Petroläther kristallisiert. Man erhält nach Trocknen bei 50° unter stark vermindertem Druck (1-Cyan-1-methyl-äthyl)carbamidsäure-phenylester vom Smp. 116-118°.

Beispiel 6

In Analogie zu den obigen Beispielen 1-5 können über die entsprechenden 5-Imino-2-imidazolidinone die folgenden 5 Hydantoine erhalten werden:

3- (4-Brom-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin; Smp. 172-173°
3- (4-Trifluormethyl-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin;
Smp. 175-176°
10 3- (4-Chlor-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin; Smp. 136-
137°.

Beispiel 7

15 In einem 2,5 Liter-Sulfierkolben, der mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Calciumchloridrohr versehen ist, wird eine Lösung von 187 g $\alpha,\alpha,\alpha,4$ -Tetrafluor-m-tolylcarbamidsäurephenylester in 700 ml Tetrahydrofuran (absolutiert durch Chromatographie an Al_2O_3) vorgelegt.
20 Unter Argonbegasung werden 52,6 g Natriumhydrogencarbonat und eine Lösung von 52,6 g α -Aminoisobutyronitril in 50 ml Tetrahydrofuran (absolutiert durch Chromatographie an Al_2O_3) zugegeben. Nach 40-stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden ca. 700 ml Aether zugefügt. Die ätherische
25 Lösung wird nach 10 Min. Stehen vom Salz abgetrennt und mit ca. 300 ml Eis-Wasser versetzt. Nach intensivem Schütteln wird die wässrige Phase abgetrennt und mit 2 x 100 ml Aether gewaschen. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden auf ca. -5° gekühlt und mit ca. 600 ml
30 Eis-Wasser und 700 ml eiskaltem HCl versetzt. Nach intensivem Schütteln wird die saure wässrige Lösung abgetrennt und die ätherische Lösung noch mit 3 x 100 ml eiskaltem Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Lösungen werden vorsichtig unter intensiver Kühlung (Innen-
35 temperatur ca. 3°) und Rühren mit 65,6 g Natriumhydrogen-carbonat schwach alkalisch gestellt und mit ca. 5 x 1200 ml Methylenechlorid extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck bei

40° eingedampft. Der verbleibende schaumige Rückstand wird in ca. 100 ml Aether gelöst und bis zur Kristallisation mit Petroläther (tiefsticidend) versetzt. Man erhält nach 18-stündigem Trocknen bei 45° unter stark verminderterem Druck 148,8 g 1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon (82% d. Th., Smp. 133-134°).

10 Die erhaltene kristalline, reine Substanz ist farblos.

Das erhaltene 5-Imino-2-imidazolidinon kann wie folgt zum entsprechenden Hydantoin hydrolysiert werden:

15 Eine Lösung von 5,78 g 1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon in 30 ml 3n Salzsäure wird 4 1/2 Stunden bei 60° (Aussen-temperatur) gehalten. Dabei fällt das Produkt kristallin aus. Es wird abfiltriert, mit deionisiertem Wasser gewaschen und in Aether gelöst. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Produkt wird durch Zugabe von n-Pantan kristallisiert. Nach 16-stündigem Trocknen bei 50° unter stark verminderterem Druck erhält man 5,7 g 3-(3-Trifluormethyl-4-fluorphenyl)-25 5,5-dimethyl-hydantoin (98% d. Th.; Smp. 112-113°).

Die erhaltene kristalline, reine Substanz ist farb- und geruchlos.

30 Der als Ausgangsstoff verwendete Carbamidsäureester kann wie folgt erhalten werden:

35 In einem 4,5 Liter-Sulfierkolben, der mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Calciumchloridrohr ausgerüstet ist, wird eine Lösung von 107,5 g 5-Amino-2-fluorbenzotrifluorid in 800 ml Tetrahydrofuran (absolutiert durch Chromatographie an Al_2O_3) vorgelegt. Unter Röhren werden 50,4 g Natriumhydrogencarbonat zugegeben.

Bei 22 bis 23°C Innentemperatur wird innert 5 bis 10 Min. eine Lösung von 94,0 g Chlorameisensäurephenylester in 200 ml Tetrahydrofuran (absolutiert durch Chromatographie an Al_2O_3) zugetropft und anschliessend 1/2 Stunde bei 5 23° weitergerührt. Es werden 600 ml Methylenchlorid zugefügt und das Gemisch zuerst mit 500 ml, dann mit 200 ml ionenfreiem Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen werden mit 3 x 100 ml Methylenchlorid ausgezogen. Die vereinigten Methylenchlorid-Extrakte werden 10 über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Durch Zugabe von Petroläther (tiefsiedend) wird das Produkt kristallisiert. Man erhält nach 16-stündigem Trocknen bei 50° unter stark verminderter Druck 175 g 3-Trifluor-15 methyl-4-fluor-phenyl-carbamidsäure-phenylester (98% d. Th.; Smp. 115-116°).

Die erhaltene kristalline Substanz ist farb- und geruchlos.

20

25

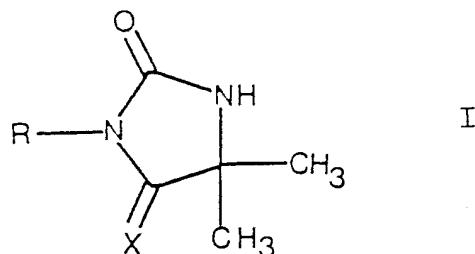
30

35

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten
der allgemeinen Formel

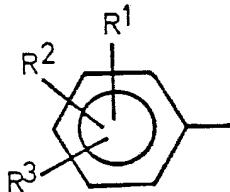
5



10

worin X Imino oder Sauerstoff und R substituiertes
Phenyl der Formel

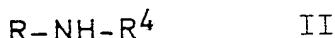
15



20

darstellt, wobei R¹ Halogen oder CF₃, R² Wasserstoff,
Halogen oder CF₃ und R³ Wasserstoff oder Halogen
bedeutet,

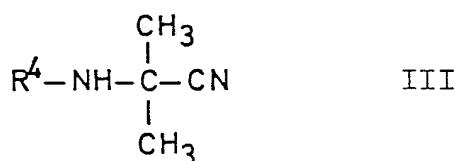
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der all-
gemeinen Formel



25

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

30

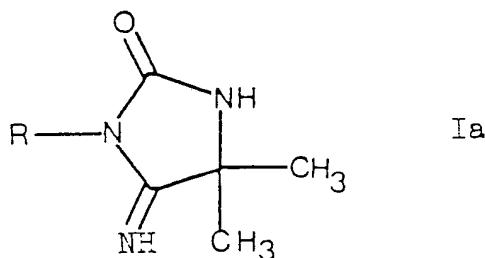


wobei in den Formeln II und III das eine R⁴ Wasser-
stoff und das andere R⁴ eine COOR⁵ Gruppe bedeutet,
worin R⁵ gegebenenfalls substituiertes Phenyl dar-
stellt, und R dasselbe wie oben bedeutet,

35

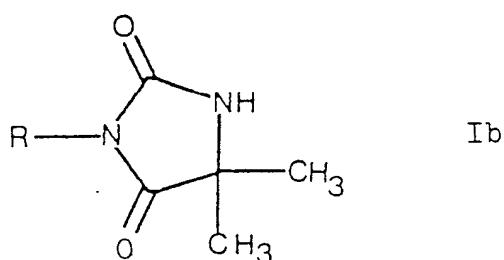
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

5



10

15



worin R dasselbe wie oben bedeutet,
umsetzt und erwünschtenfalls die letztere Verbindung zu
einer Hydantoinverbindung der allgemeinen Formel

20

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass R 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl, 3-Trifluormethyl-
4-chlor-phenyl, 3-Trifluormethyl-phenyl, 3-Chlor-4-fluor-
phenyl oder 3,5-Dichlor-4-fluor-phenyl bedeutet.

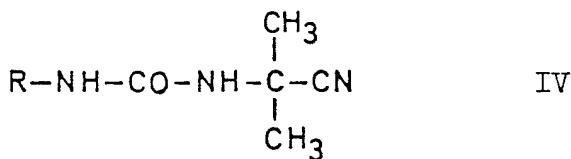
25

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass R 3,4-Dichlor-phenyl bedeutet.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1-3, dadurch gekenn-
zeichnet, dass R⁵ p-Nitrophenyl bedeutet.

30

5. Verbindungen der Formel



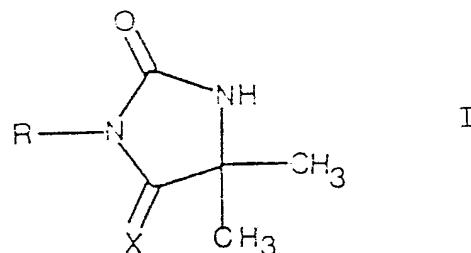
35

worin R dasselbe wie im Anspruch 1 bedeutet.

Patentansprüche "für Österreich"

1. Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten
der allgemeinen Formel

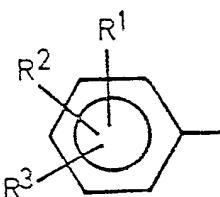
5



10

worin X Iminc oder Sauerstoff und R substituiertes
Phenyl der Formel

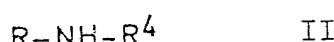
15



20

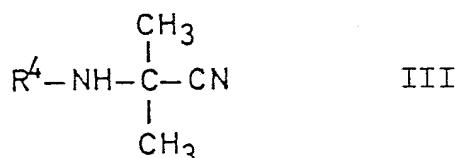
darstellt, wobei R¹ Halogen oder CF₃, R² Wasserstoff,
Halogen oder CF₃ und R³ Wasserstoff oder Halogen
bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der all-
gemeinen Formel



25

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



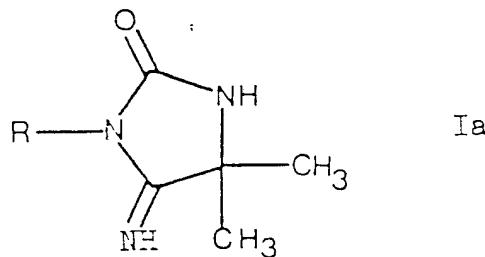
30

wobei in den Formeln II und III das eine R⁴ Wasser-
stoff und das andere R⁴ eine COOR⁵ Gruppe bedeutet,
worin R⁵ gegebenenfalls substituiertes Phenyl dar-
stellt, und R dasselbe wie oben bedeutet,

35

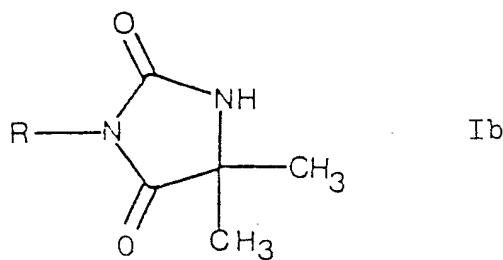
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

5



Ia

10



Ib

15

worin R dasselbe wie oben bedeutet,
umsetzt und erwünschtenfalls die letztere Verbindung zu
einer Hydantoinverbindung der allgemeinen Formel

25

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass R 3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl, 3-Trifluormethyl-
4-chlor-phenyl, 3-Trifluormethyl-phenyl, 3-Chlor-4-fluor-
phenyl oder 3,5-Dichlor-4-fluor-phenyl bedeutet.

25

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass R 3,4-Dichlor-phenyl bedeutet.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1-3, dadurch gekenn-
zeichnet, dass R⁵ p-Nitrophenyl bedeutet.



⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 80102042.1

⑮ Int. Cl.³: **C 07 D 233/88**

⑭ Anmeldetag: 16.04.80

C 07 D 233/72, C 07 C 127/19
C 07 C 125/067, A 61 K 31/415

⑬ Priorität: 24.04.79 CH 3837/79

⑭ Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
Aktiengesellschaft

⑭ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.10.80 Patentblatt 80/22

CH-4002 Basel(CH)

⑭ Veröffentlichungstag des später
veröffentlichten Recherchenberichts: 01.04.81

⑭ Erfinder: Link, Helmut, Dr.
Dammerkirchstrasse 70
CH-4056 Basel(CH)

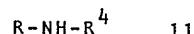
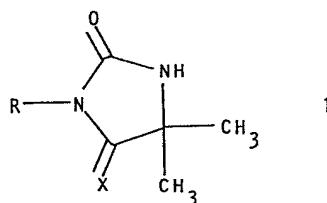
⑭ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑭ Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al,
Patentanwälte Dr. Franz Lederer Reiner F. Meyer
Lucile-Grahn-Strasse 22
D-8000 München 80(DE)

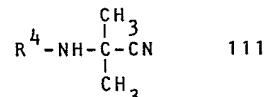
⑮ Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten sowie in diesem Verfahren verwendbare Ausgangsprodukte.

⑮ Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten der
allgemeinen Formel

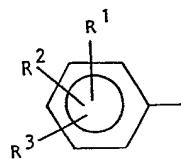
darstellt, wobei R¹ Halogen oder CF₃, R² Wasserstoff, Halogen
oder CF₃ und R³ Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der all-
gemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

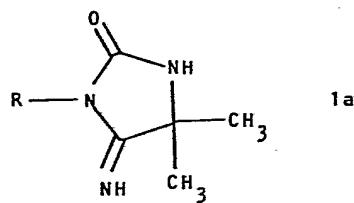


woin X Imino oder Sauerstoff und R substituiertes Phenyl der
Formel

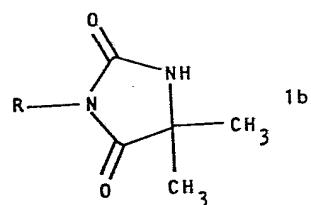


.../...

wobei in den Formeln II und III das eine R^4 Wasserstoff und das andere R^4 eine $COOR^5$ Gruppe bedeutet, worin R^5 gegebenenfalls substituiertes Phenyl darstellt, und R dasselbe wie oben bedeutet,
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R dasselbe wie oben bedeutet,
umsetzt und erwünschtenfalls die letztere Verbindung zu
einer Hydantoinverbindung der allgemeinen Formel



worin R dasselbe wie oben bedeutet, hydrolysiert.
Die Endprodukte sind antiandrogen und zum Teil auch
schistosomicid wirksam.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0017976

Nummer der Anmeldung

EP 80 10 2042

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	GB - A - 997 037 (I.C.I.) * Seiten 1,2 * --	1	C 07 D 233/88 233/72 C 07 C 127/19 125/067 A 61 K 31/415
A	US - A - 3 340 070 (WINDGASSEN) * Spalte 1 * --	1	
A	DE - A - 1 958 183 (SUMITOMO) * Seiten 1-6 * --	1	
A	DE - A - 2 649 925 (ROUSSEL-UCLAF) * Seiten 2-4 * --	1	C 07 D 233/88 233/72 C 07 C 127/00
P	EP - A - 0 001 813 (HOFFMANN- LA ROCHE) * Seiten 1-7 * --	1,2	
P	FR - A - 2 407 205 (HOFFMANN- LA ROCHE) * Seiten 3-7, 10-13 * --	1-3	
A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Band 67, 15. November 1945, Seiten 1996-1998 Washington D.C., U.S.A. R.A. JACOBSON: "N-Substituted α -aminoisobutyronitriles from acetone cyanohydrin" * Seite 1997, "Experimental" * ----	5	<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>
<p><input checked="" type="checkbox"/> Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	26-02-1981	DE BUYSER	



Europäisches
Patentamt

GEBÜHRENPFlichtIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthält bei ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- Alle Anspruchsgebühren wurden innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden,
nämlich Patentansprüche:
- Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.

MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung; sie enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen,
nämlich:

- 1) Ansprüche 1-4
- 2) Anspruch 5: Zwischenprodukte per se.

- Alle weiteren Recherchengebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- Nur ein Teil der weiteren Recherchengebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen,
für die Recherchengebühren entrichtet worden sind,
nämlich Patentansprüche:
- Keine der weiteren Recherchengebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen,
nämlich Patentansprüche: